

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑩特許出願公開
昭54—14968

⑪Int. Cl.²
C 07 D 261/10
C 07 D 231/14

識別記号

⑫日本分類
16 E 342
16 E 361

庁内整理番号
6667-4C
7242-4C

⑬公開 昭和54年(1979)2月3日
発明の数 2
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ビグアニド誘導体複素五員環カルボン酸塩
及びその製造方法

⑮特 願 昭52-79208

⑯出 願 昭52(1977)7月1日

⑰発 明 者 本那隆次

徳島県板野郡上板町七条字経塚
22

同 小川和男

徳島県板野郡松茂町広島字丸須
1-163

同 田中基明

徳島市川内町宮島錦野42-4

⑱発 明 者 山田省三

小松島市坂野町字手塚48-1

同 虎谷慶子

徳島市北田宮町3-75

同 橋本貞夫

徳島県板野郡藍住町徳命字小塚
74

同 鈴江崇志

徳島県板野郡北島町中村字日開
野14-4

⑲出 願 人 大鵬薬品工業株式会社

東京都千代田区神田司町2の9

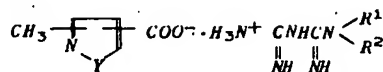
⑳代 理 人 弁理士 三枝英二 外1名

明 細 書

発明の名称 ビグアニド誘導体複素五員環カル
ボン酸塩及びその製造方法

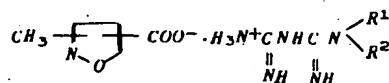
特許請求の範囲

① 一般式



(式中 R^1 及び R^2 は同一または異なつて低級
アルキル基またはアラルキル基を、 Y は O また
は NH を表わす) で示されるビグアニド誘導
体複素五員環カルボン酸塩

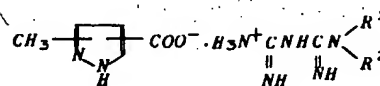
② 一般式



(式中 R^1 及び R^2 は同一または異なつて低級

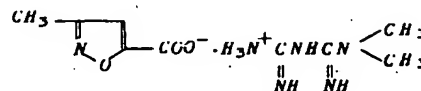
アルキル基またはアラルキル基を表わす) で示
される特許請求の範囲第1項記載のビグアニ
ド誘導体複素五員環カルボン酸塩

③ 一般式



(式中 R^1 及び R^2 は同一または異なつて低級
アルキル基またはアラルキル基を表わす) で示
される特許請求の範囲第1項記載のビグアニ
ド誘導体複素五員環カルボン酸塩

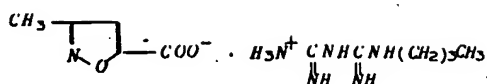
④ 式



で示される特許請求の範囲第2項記載のビグア

ナイド誘導体複素五員環カルボン酸塩

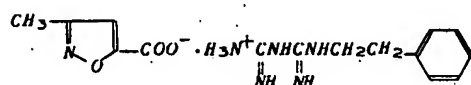
⑤ 式



で示される特許請求の範囲第2項記載のビグア

ナイド誘導体複素五員環カルボン酸塩

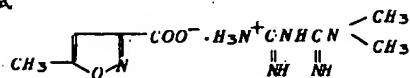
⑥ 式



で示される特許請求の範囲第2項記載のビグア

ナイド誘導体複素五員環カルボン酸塩

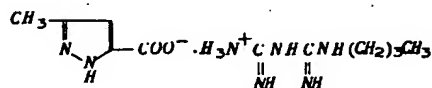
⑦ 式



で示される特許請求の範囲第2項記載のビグア

ナイド誘導体複素五員環カルボン酸塩

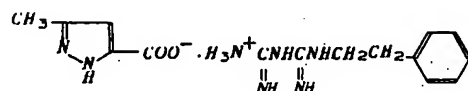
⑧ 式



で示される特許請求の範囲第3項記載のビグア

ナイド誘導体複素五員環カルボン酸塩

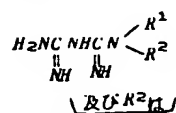
⑨ 式



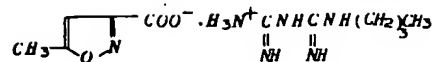
で示される特許請求の範囲第3項記載のビグア

ナイド誘導体複素五員環カルボン酸塩

⑩ 一般式

(式中 R^1 は同一または異なつて低級アルキル

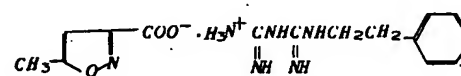
⑪ 式



で示される特許請求の範囲第2項記載のビグア

ナイド誘導体複素五員環カルボン酸塩

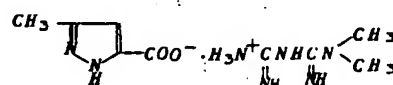
⑫ 式



で示される特許請求の範囲第2項記載のビグア

ナイド誘導体複素五員環カルボン酸塩

⑬ 式



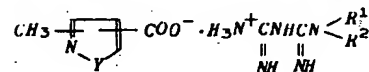
で示される特許請求の範囲第3項記載のビグア

ナイド誘導体複素五員環カルボン酸塩

基またはアラルキル基を表わす)で示される化合物と一般式



(式中 Y は O または NH を表わす)で示される化合物を反応させることを特徴とする一般式

(式中 R^1 , R^2 及び Y は前記に同じ。)で示されるビグアナイド誘導体複素五員環カルボン酸塩の製造方法

発明の詳細な説明

本発明は新規なビグアナイド誘導体複素五員環カルボン酸塩及びその製造方法に関する。

現在一般的に糖尿病はインシュリンの作用不足

本発明はビグアナイド誘導体の顕著な血糖低下

によつて起こる代謝障害であると理解されているが、従来糖尿病における代謝異常は糖質代謝の障害が主で、その他の障害は二次的の如く考えられてきた面がある。しかし近年ランドル及びウーバーらにより糖質代謝と脂質代謝の相互作用が明らかにされ (Randge P. J., *Lancet* 1785(1963),

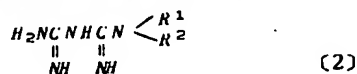
Weber G., *Science* 154 1357(1966))、糖尿病における脂質代謝の占める役割の大きさが認識されてきた。

今日、ビグアナイド系糖尿病治療薬として、フェネチルビグアナイド、ブチルビグアナイド及びジメチルビグアナイドが塩酸塩として臨床的に使用されているが、これらのビグアナイド誘導体塩酸塩は比較的毒性が強く、また脂質に対する作用は非常に弱いことが知られている。

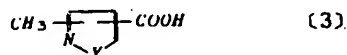
ル、エチル、プロピル、ブチル基等が挙げられ、アラルキル基としては例えばベンジル、フェネチル基等が挙げられる。

本発明の上記化合物は新規化合物であつて、優れた血糖低下作用、遊離脂肪酸低下作用を有する。また連続投与においてもその効力は減じることなく、糖尿病治療薬として有用なものである。

本発明の一般式(1)で示される化合物は一般式



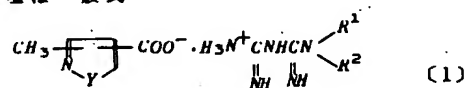
(式中 R^1 及び R^2 は前記に同じ) で示される化合物と一般式



(式中 Y は前記に同じ) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

作用に更に脂質に対する作用をも兼ね合わせて有し、しかもより低毒性の化合物が得られれば極めて有利な糖尿病治療薬が得られるという知見に基づいて研究を重ねた結果、ビグアナイド誘導体と複素五員環カルボン酸を結合せしめることにより、その目的の達成されることを見い出した。

本発明のビグアナイド誘導体複素五員環カルボン酸塩は一般式



(式中 R^1 及び R^2 は同一または異なつて低級アルキル基またはアラルキル基を、Y は O または NH を表わす) で示される化合物である。式中 R^1 及び R^2 で示される低級アルキル基としては例えばメチ

本発明を詳細に説明すれば本発明原料として用いられる化合物(2)及び化合物(3)は公知化合物であり、化合物(2)としては例えばジメチルビグアナイド、ブチルビグアナイド、フェネチルビグアナイド等が挙げられ、化合物(3)としては例えば3-メチルイソオキサゾール-5-カルボン酸、5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸、3-メチルピラゾール-5-カルボン酸等が挙げられる。化合物(2)は通常反応に際しては遊離型を使用するのが好ましいが、その塩酸塩を使用することもできる。後者の塩酸塩を用いる場合は、例えば等モルの金属ナトリウムを無水アルコールに溶かした中へ該塩酸塩を加えて析出した無機塩を濾過してのち使用することが出来るが、反応に際しては必ずしも単離する必要はない。

化合物(2)と化合物(3)の反応は通常溶媒中で行なうのが好ましい。溶媒としては反応に関与しないものである限り特に限定されないが、一般にメタノール、エタノール、アセトン等が好適に使用される。化合物(2)と化合物(3)の割合は適宜選択すればよいが一般に等モル使用するのが有利である。反応温度も適宜選択すればよいが一般に室温～100℃において有利に進行する。

上記反応により新規化合物(1)が生成し、これは蒸留、クロマトグラフィー、再結晶等の通常の分離手段により分離可能である。

以下本発明の代表的化合物について、その毒性、血糖低下作用及び遊離脂肪酸低下作用を示す。

1) 急性毒性

ウイスター系ラット(雄)5週令を1週間飼育

定はコントロールに対する低下率(%)で表わした。結果を表2に示す。

表 1.

化 合 物	LD ₅₀ (mg/kg)
実施例6の化合物	2000~3000

表 2.

化合物	投与量 (mg/kg)	動物数 (匹)	コントロールに対する低下率(%)			
			項 目	2	4	6時間
実施例6 の化合物	100	4	GLC	44.4	51.9	62.8
			NEFA	56.5	71.3	54.4

GLC: グルコース

NEFA: 遊離脂肪酸

次に本発明の実施例を挙げて具体的に説明する。

実施例 1

特開昭54-14968(4)

し、16~18時間絶食後、後記実施例6の化合物を経口投与した。LD₅₀ は常法のアップ・ダウン法により算出した。結果を表1に示す。

2) 血糖低下作用及び遊離脂肪酸低下作用

ウイスター系ラット(雄)5週令、(体重140~150g)にアロキサン・1水化物の5%生理食塩水溶液を50mg/kg静注し、2週間経過して体重良好、高血糖値(>400mg/dl)を示すものを選出して試験に用いた。後記実施例6の化合物を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液あるいは懸濁液とし、1ml/100gの割合で経口投与した。投与後0.2.4.6時間目に尾静脈より採血し、測定には血漿を用いた。血漿中グルコースは、グルコース・オキシダーゼ法により、また遊離脂肪酸はイタヤ・ウィ法により測定した。効力判

無水メタノール80mlに金属ナトリウム1.38gを溶解したのち1.1-ジメチルピグアナイド硫酸塩6.81gを加える。室温で1時間、還流下に1時間攪拌する。冷時不溶物を除去したのち、3-メチルイソオキサソール-5-カルボン酸3.81gを加える。室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧留去する。残渣をイソプロピルアルコールから再結晶するとmp176~177℃の1.1-ジメチルピグアナイドの3-メチルイソオキサソール-5-カルボン酸塩5.5gを得る。(収率71.6%)

元素分析(C₉H₁₆N₆O₃)

C H N

計算値(%) 42.18 6.29 32.79

分析値(%) 41.91 6.58 32.99

実施例 2

実施例1における3-メチルイソオキサソール

5-カルボン酸にかえて5-メチルイソオキサリ
ソール-3-カルボン酸を使用し、同様に操作する
とmp 144-145℃の1,1-ジメチルピグアナ
イドの5-メチルイソオキサリソール-3-カルボ
ン酸^塩5.9gを得る。(収率76.8%)

元素分析 (C₉H₁₆N₆O₃)

	C	H	N
計算値(%)	42.18	6.29	32.79
分析値(%)	41.90	5.97	32.94

実施例3

実施例1における3-メチルイソオキサリソール
-5-カルボン酸にかえて3-メチルピラソール
-5-カルボン酸を使用し、同様に操作を行ない、
イソプロピルアルコール-水から再結晶するとmp
233~235℃の1,1-ジメチルピグアナイド

ピグアナイドの3-メチルイソオキサリソール
-5-カルボン酸塩6.4gを得る。(収率75.1
%)

元素分析 (C₁₁H₂₀N₆O₃)

	C	H	N
計算値(%)	46.47	7.09	29.56
分析値(%)	46.19	7.14	29.23

実施例5

実施例4における3-メチルイソオキサリソール
-5-カルボン酸にかえて3-メチルピラソール
-5-カルボン酸を使用し、同様に操作を行ない、
イソプロピルアルコールから再結晶するとmp 155
~156℃の1-フェニルピグアナイドの3-
メチルピラソール-5-カルボン酸塩を得る。

(収率72.6%)

の3-メチルピラソール-5-カルボン酸塩を得
る。(収率75.0%)

元素分析 (C₉H₁₇N₇O₂)

	C	H	N
計算値(%)	42.35	6.71	38.41
分析値(%)	41.97	6.67	38.12

実施例4

無水メタノール100mlに金属ナトリウム1.38g
を溶解したのち、1-フェニルピグアナイド硫
酸塩7.66gを加える。室温で1時間、還流下に
1時間攪拌する。冷時不溶物を除去したのち3-
メチルイソオキサリソール-5-カルボン酸3.81g
を加える。50℃に1時間攪拌し、溶液を減圧留
去する。残渣をイソプロピルアルコール-エー
テルから再結晶するとmp 142~144℃の1-フェ

元素分析 (C₁₁H₂₁N₇O₂)

	C	H	N
計算値(%)	46.63	7.47	34.61
分析値(%)	46.87	7.61	34.44

実施例6

無水メタノール80mlに金属ナトリウム0.69g
を溶解したのち、1-フェニルピグアナイド硫
酸塩7.25gを加える。室温で一晩攪拌したのち
3-メチルイソオキサリソール-5-カルボン酸
3.81gを加える。室温で1時間攪拌し不溶物を
濾去する。濾液を減圧濃縮し、エタノール-エー
テル-アセトンから再結晶するとmp 133~135℃
の1-フェニルピグアナイドの3-メチルイソ
オキサリソール-5-カルボン酸塩7.4gを得る。
(収率74.3%)

元素分析 (C₁₅H₂₀N₆O₃)

	C	H	N
計算値(%)	54.21	6.07	25.29
分析値(%)	54.04	6.00	25.31

実施例 7

実施例 6 における 3-メチルイソオキサソール
 -5-カルボン酸にかえて 3-メチルピラソール
 -5-カルボン酸を使用し、同様に操作すると mp
 155~158℃ の 1-フェニルピグアナイド
 の 3-メチルピラソール-5-カルボン酸塩を得
 る。(収率 70.5%)

元素分析 (C₁₅ H₂₁ N₇ O₂)

	C	H	N
計算値(%)	54.37	6.39	29.59
分析値(%)	54.16	6.39	29.24

(以 上)

代理人 井理士 三 枝 英 二